

MÖGLICHKEITEN UND GRENZEN DES BRUSTKREBS- SCREENINGS

Wie Hausärzte Frauen
bei einer informierten
Entscheidung unterstützen
können

Impressum

Herausgeber: Österreichische Gesellschaft für Allgemeinmedizin (ÖGAM)

Redaktion: Dr. Susanne Rabady, ÖGAM

Mag. Andrea Fried, medinform

Layout: Mag. Gottfried Halmshlager

1. Auflage: Jänner 2014

Wissenschaftlicher Beirat/Advisory Board:

Univ.-Prof. Dr. Gerald Gartlehner, Department für evidenzbasierte Medizin und klinische Epidemiologie, Donau-Universität Krems

Univ.-Prof. Dr. Michael Stierer, Österreichische Gesellschaft für Senologie

Dr. Irmgard Schiller-Frühwirth, Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger

Univ.-Prof. Dr. Andrea Siebenhofer-Kroitzsch, Institut für Allgemeinmedizin, Goethe-Universität, Frankfurt a. Main

Dr. Herbert J. Bachler, Tiroler Gesellschaft für Allgemeinmedizin (TGAM)

Dr. Reinhold Glehr, Österreichische Gesellschaft für Allgemeinmedizin (ÖGAM)

Wir ersuchen um Verständnis, dass wir aus Gründen der leichteren Lesbarkeit in diesem Text keine Gender-Formulierungen anwenden.

Mit freundlicher Unterstützung der Koordinationsstelle des österreichischen Brustkrebs-Früherkennungsprogramms

www.frueh-erkennen.at



Vorwort	4
Einleitung	6
Überblick über die aktuelle Studienlage	8
Die Fakten im Überblick	10
Nutzen und Schaden von Brustkrebs-Screeningprogrammen	13
Wie zuverlässig ist das Mammographie-Screening?	16
Wie Hausärzte Frauen bei ihrer Entscheidung unterstützen können	21
Das österreichische Brustkrebs-Früherkennungsprogramm	23
Quellenangaben	25

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

In Österreich wird derzeit ein Screeningprogramm zur Früherkennung des Mammakarzinoms eingeführt. Bisher gab es ein „graues“ oder auch „opportunistisch“ genanntes Screening, das unstrukturiert und unsystematisch erfolgte, also ohne Definition von Zielgruppen, Screeningabständen und Qualitätsvorgaben.

Eine grundsätzliche Entscheidung für die systematische Brustkrebsfrüherkennung durch Mammographie in Österreich wurde in einer Expertenrunde intensiv und teils heftig diskutiert. Letztlich fiel sie auch wegen der beschriebenen Nachteile der bisherigen Vorgangsweise positiv aus.

Kontrovers wird – neben einigen anderen Aspekten – vor allem das Ausmaß der Senkung der Brustkrebsmortalität in Relation zu einer möglichen Erhöhung der Brustkrebsmorbidity durch Überdiagnosen (die zur Behandlung von Tumoren führen, die nie klinisch relevant geworden wären) beurteilt.

Für die einzelne Frau ist die Teilnahme am Brustkrebs-Früherkennungsprogramm selbstverständlich freiwillig. Die Entscheidung wird letztlich auf individueller Ebene nach sehr unterschiedlichen, auch subjektiven Kriterien getroffen. Viele Frauen werden damit kein Problem haben: Sie werden der Einladung, mit der sie auch einen ausführlichen Informationsfolder erhalten haben, Folge leisten - oder auch nicht.

Es wird aber auch Frauen geben, die unsicher sind und sich beraten lassen möchten. Die meisten von ihnen werden sich bei ihrem Hausarzt oder bei ihrem Gynäkologen informieren. Der beratende Arzt ist mit dem Problem konfrontiert,

sich im Dickicht der Zahlen und Beurteilungen zu orientieren, und dazu noch die am Kollektiv gewonnenen Erkenntnisse auf die konkrete Patientin zu übertragen.

Die Faktenlage ist nur mehr nach intensiver Einarbeitung zu überblicken und die Zahlen, die für den möglichen Nutzen und potentiellen Schaden angegeben werden, divergieren je nach Quelle erheblich. Unterschiedliche Übersichtsarbeiten kommen trotz gleicher Datenlage zu unterschiedlichen Aussagen - je nach Auswahl und Bewertung der verfügbaren Quellen. Alle verfügbaren randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), also Studien auf einem hohen Evidenzlevel, sind zwischen 1963 und 1991 entstanden – die jüngste ist also 22 Jahre alt. Aktuellere Publikationen basieren vorwiegend auf Beobachtungsstudien und haben daher einen niedrigeren Evidenzgrad. Unsere Absicht war es nicht, in der vorliegenden Broschüre eine neue Bewertung vorzunehmen, sondern eine Übersicht über die Bandbreite der Einschätzung von möglichem Nutzen und Schaden der Untersuchung zu bieten, sowie aufzuzeigen, wo die jeweiligen Stärken und Schwächen der einzelnen Quellen liegen. Wir wollen die Fülle der Informationen für den praktisch tätigen Arzt übersichtlicher machen.

Der Umgang mit Komplexität und Unsicherheit ist eine nicht unbekanntes Aufgabenstellung in der Medizin – vor allem in der Allgemeinmedizin, die sich mit dem gesamten Menschen und seinen Unwägbarkeiten beschäftigt. Auch in diesem Fall müssen wir damit leben, dass es echte Gewissheiten nicht gibt. Weder der Nutzen noch der Schaden sind eindeutig quantifizierbar, und es gibt keine Anhaltspunkte, aufgrund derer man

klar vorhersagen könnte, welche Frau profitieren wird und welche nicht. Selbst im Nachhinein ist es nicht immer möglich zu klären, ob eine Behandlung lebensrettend war oder möglicherweise gar unnötig.

Letztlich wird es auch von der Wertewelt und der Lebenseinstellung der einzelnen Frau abhängen, ob sie den möglichen Nutzen über den eventuellen Schaden stellt, oder umgekehrt. Wir weisen mit Nachdruck darauf hin, dass von einer Früherkennung im Rahmen des Einladungsscreening nicht abgeraten werden sollte, unabhängig von der persönlichen Haltung des beratenden Arztes. Dies ist aus rechtlichen Gründen wichtig, aber ebenso aus Respekt vor der individuellen Entscheidung der Frau.

Die Einladung erhalten alle Frauen der entsprechenden Altersgruppe – also auch Frauen mit die Lebenserwartung reduzierenden Komorbiditäten. In diesen Fällen stellt die Beratung eine besonders schwierige Situation dar und verlangt ein besonders hohes Maß an Empathie und Achtsamkeit.

Abzuraten ist aber auch davon, jene Frauen zur Untersuchung zu drängen, die nach ausreichender Information und Aufklärung, für sich selbst mögliche negative Folgen höher bewerten und die Untersuchung nicht in Anspruch nehmen möchten. Es sind die Frauen, die mit den Folgen leben müssen. In jedem Fall ist eine Dokumentation über die Neutralität der Information zu empfehlen.

Inzidenz und Lebenszeitrisiko

Brustkrebs zählt, trotz einschneidender medizinischer Fortschritte, nach wie vor zu den großen Herausforderungen für unser Gesundheitssystem. Obwohl die Inzidenz seit Jahren relativ stabil ist und die Mortalität sogar leicht zurückgeht¹², sind sowohl die Krankheitslast als auch die Angst in der Bevölkerung immer noch sehr hoch.

Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Alter an. Bei jüngeren Frauen ist das Brustkrebsrisiko deutlich geringer als bei älteren.

Etwa jede 13. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Diese häufig genannte Zahl bezieht sich auf das gesamte Risiko (kumulatives Risiko) von der Geburt bis zu einem erreichten Lebensalter von rund 75 Jahren. In anderen Worten: Rund eine von 13 Frauen würde an Brustkrebs erkranken, wenn alle Frauen 75 Jahre alt werden würden.

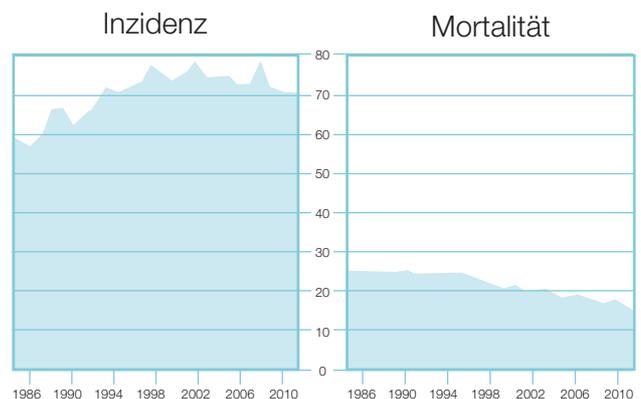
Dieses Lebenszeitrisiko beschreibt allerdings nicht, wie hoch das Risiko in einem bestimmten Alter ist. Tatsächlich trägt eine Frau im Alter von 30 Jahren oder auch noch mit 50 Jahren ein deutlich niedrigeres Risiko als Frauen in einem höheren Lebensalter.

Behutsamer Umgang mit Evidenz

Das Mammographie-Screening gilt weithin als wirksame Früherkennungsmaßnahme. Dennoch wird der Nutzen eines bevölkerungsweiten Brustkrebs-Screenings bis heute international kontrovers und bisweilen sehr emotional diskutiert.

Aktuelle Übersichtsarbeiten (siehe Seite 8) weisen darauf hin, dass Mammographie-Screenings in systematischen, qualitätsgesicherten Programmen die Brustkrebsmortalität reduzieren können. Die Studien zeigen aber auch, dass nicht alle Frauen davon profitieren. So können etwa auch viele erst in einem symptomatischen Stadium der Tastbarkeit entdeckte Tumore heilbar sein. Bei subklinisch bereits metastasierten

Bösartige Neubildungen der weiblichen Brust im Zeitverlauf altersstandardisierte Raten auf 100.000 Personen



Quelle: Statistik Austria, Österreichisches Krebsregister (Stand 24.9.2012) und Todesursachenstatistik. Erstellt am 5.10.2012

Auftreten von Brustkrebs bei Frauen in Österreich

So oft erhalten jeweils 1.000 Frauen einer bestimmten Altersgruppe innerhalb der nächsten Jahre die Diagnose Brustkrebs (inkl. Ductales Carcinoma in situ)

	44-45 Jahre	45-49 Jahre	50-54 Jahre	55-59 Jahre	60-64 Jahre	65-69 Jahre	70-74 Jahre
10 Jahre	17 / 1.000	19 / 1.000	22 / 1.000	27 / 1.000	31 / 1.000	31 / 1.000	30 / 1.000

Quelle: EBM-Review Center, Medizinische Universität Graz; Mammographie-basierte Brustkrebsfrüherkennung - Kennzahlen für eine informierte Entscheidung, 2013

Karzinomen verlängert eine frühere Diagnose unter Umständen nicht das Leben, sondern lediglich die Zeitspanne, in der die Patientin von der Erkrankung weiß (so genannter „Lead time bias“ - siehe Kasten) und sich einer Therapie unterziehen muss.

In systematischen Reviews wird zudem festgestellt, dass für manche Frauen die Teilnahme am Screening auch Nachteile mit sich bringt. Zu diesen zählen in erster Linie das Auftreten von Überdiagnosen und Übertherapien, von „falsch-positiven“ und „falsch-negativen“ Befunden sowie die Belastung durch Röntgenstrahlen, die beim organisierten Screening in Zwei-Jahres-Intervallen relativ niedrig eingeschätzt wird (siehe Seiten 14 ff).

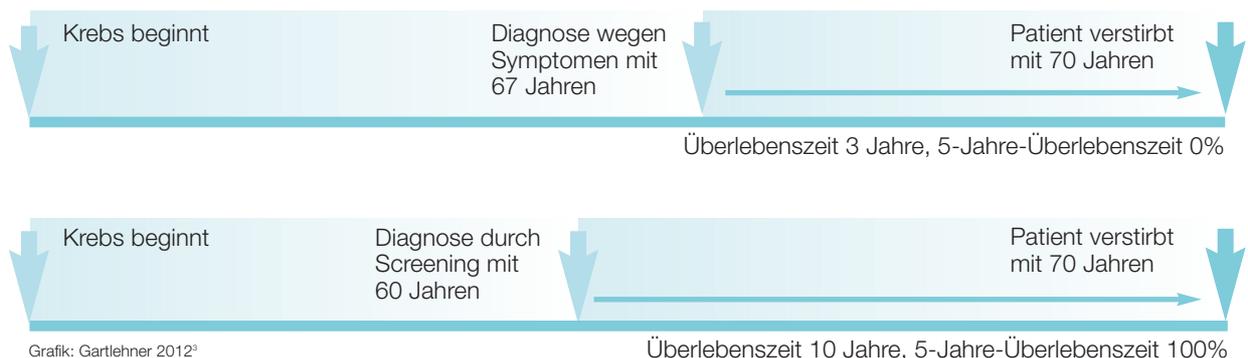
Das ethische Prinzip der Patienten-Autonomie

Das Abwägen der Vor- und Nachteile erweist sich in der Praxis als herausfordernd. Dem Hausarzt kommt hier eine verantwortungsvolle Aufgabe zu. Das ethische Prinzip der Patienten-Autonomie erfordert eine ausgewogene, evidenzbasierte und anschauliche Information der Frauen, um diesen eine selbstbestimmte Entscheidung zu ermöglichen, ob sie am Brustkrebs-Screening teilnehmen wollen oder nicht.

Eine vorurteilsfreie Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz durch die Ärzte ist eine wichtige Voraussetzung, damit das Gelingen kann.

Was ist der „Lead time bias“?

Der Begriff „Lead time bias“ beschreibt eine nur scheinbar verlängerte Überlebenszeit bei Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts verglichen mit Patienten, die erst nach klinischen Symptomen eine Diagnose gestellt bekommen. Steht keine wirksame Therapie zur Verfügung, ist der Nutzen des entsprechenden Screenings nicht relevant. Das heißt, die Diagnose wird zwar früher gestellt und die Lebenszeitspanne, in welcher der Patient mit der Diagnosestellung lebt, ist länger, aber insgesamt ist kein Gewinn an Lebenszeit festzustellen. Jedenfalls lässt sich der Erfolg eines Screening-Programms in Studien nur am Ausmaß der Reduktion der Mortalität messen.



Grafik: Gartlehner 2012³

Überblick über die aktuelle Studienlage

Zahlreiche Studien, Metaanalysen und systematische Reviews zum Thema Brustkrebsfrüherkennung wurden in den vergangenen Jahrzehnten erstellt. Im Mittelpunkt stand die Frage nach dem Nutzen und dem Schaden von Screening-Programmen. Die Studien unterscheiden sich stark in ihrem Design, ihrer methodischen Qualität und – wenig überraschend – in ihren Ergebnissen.

Wir haben für diese Broschüre folgende systematische Reviews berücksichtigt:

- **Götzsche 2013**^{5,6}
- **CTF 2011** (Canadian Task Force)^{7,8}
- **USPSTF 2009**
(US Preventive Services Task Force)^{9,10}
- **Magnus 2011**¹¹

Alle Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten basieren im Wesentlichen auf demselben Pool von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs). Diese Studien gelten derzeit als verlässlichste wissenschaftliche Evidenz.

Allerdings muss bei den RCTs zum Mamma-Screening kritisch angemerkt werden, dass sie bereits vor 20 bis 50 Jahren durchgeführt wurden und deswegen nicht ohne Weiteres auf die Gegenwart zu übertragen sind. Dies trifft schon deshalb zu, weil sich das therapeutische Vorgehen inklusive des chirurgischen Procederes seither stark verändert hat. Zudem sind die Nachbeobachtungszeiten bei RCTs limitiert (bei den vorliegenden Studien zwischen 10 und 13 Jahren, in einer Studie aus 1965 mit 18 Jahren). Das bedeutet, dass ein Screeningeffekt, der nach 15 bis 20 Jahren oder länger auftritt, bei einem RCT unberücksichtigt bleibt.

Aus diesem Grund haben wir in dieser Broschüre zusätzlich folgende zwei Übersichtsarbeiten berücksichtigt:

- **IBSR 2012** (Independent UK Panel on Breast Cancer Screening)¹²
- **Euroscreen 2012**¹³

Diese umfassen neben den bereits erwähnten RCTs auch jüngere Beobachtungs-, Incidence-Based-Mortality- und Case-Control-Studien. Diese Art von Studien hat methodische Limitationen, die häufig zu einer Überschätzung des Effekts führen. Sie haben jedoch in Fachkreisen sowie in der Öffentlichkeit ein breites Echo ausgelöst und sollten daher nicht unerwähnt bleiben. Zudem handelt es sich dabei um vergleichsweise rezente Daten.

Exkurs: Absolute und relative Risikoreduktion

Die relative Risikoreduktion (RRR)	Die absolute Risikoreduktion (ARR)
bezeichnet die relative Senkung der Rate an ungünstigen Ereignissen in der Interventionsgruppe (I) einer Studie im Vergleich zur Kontrollgruppe (K) ($RRR = K \text{ minus } I / K$).	beschreibt die absolute Differenz der Rate an ungünstigen Ereignissen in der Interventionsgruppe (I) im Vergleich zur Kontrollgruppe (K), wenn die experimentelle Behandlung wirksam ist ($ARR = K - I$).
<p>Beispiel 1: Das Mortalitätsrisiko in der Interventionsgruppe beträgt 0,3% und 0,6% in der Kontrollgruppe. Die relative Risikoreduktion (RRR) beträgt 50%: die Mortalität in der experimentellen Gruppe ist halb so hoch wie in der Kontrollgruppe.</p>	<p>Beispiel 1: Das Mortalitätsrisiko in der Interventionsgruppe beträgt 0,3% (3 von 1.000), in der Kontrollgruppe 0,6% (6 von 1.000). Die absolute Risikoreduktion (ARR) liegt bei 0,3% (3 von 1.000): In der experimentellen Gruppe sterben 0,3% weniger Menschen, gemessen an allen Probanden.</p>
<p>Beispiel 2: Das Mortalitätsrisiko in der Interventionsgruppe beträgt 8% und 16% in der Kontrollgruppe. Die relative Risikoreduktion (RRR) beträgt 50%: die Mortalität in der experimentellen Gruppe ist halb so hoch wie in der Kontrollgruppe.</p>	<p>Beispiel 2: Das Mortalitätsrisiko in der experimentellen Gruppe beträgt 8% (8 von 100), in der Kontrollgruppe 16% (16 von 100). Die absolute Risikoreduktion (ARR) liegt bei 8% (8 von 100): In der Interventionsgruppe sterben 8% weniger Menschen, gemessen an allen Probanden.</p>
<p>Die absolute Risikoreduktion gibt also Auskunft darüber, wie viele Menschenleben durch eine Intervention tatsächlich ("absolut") gerettet werden. Mit der relativen Risikoreduktion wird lediglich der Vergleich zwischen zwei Gruppen hergestellt.</p>	

Die Number Needed to Screen (NNS)
gibt an, wie viele Personen an einer Screening-Untersuchung teilnehmen müssen, um einen Todesfall bzw. ein unerwünschtes Ereignis zu verhindern.

Die Fakten im Überblick

Die Studien zum Brustkrebs-Screening kommen in vielerlei Hinsicht zu unterschiedlichen Ergebnissen. Hier finden Sie die Zusammenfassung einiger Punkte, über die unter den Experten¹⁴ weitgehend Einigkeit besteht:

- Jedes Screening-Programm hat sowohl **Vorteile** als auch **Nachteile**.
- Systematische Reviews auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zeigen, dass das **relative Risiko** (RR) an einem Mammakarzinom zu versterben durch ein Screening-Programm um rund 20 Prozent gesenkt wird. Am höchsten ist die Risikoreduktion bei Frauen im Alter zwischen 60 und 69 Jahren.
- Auch für die **absolute Risikoreduktion** (ARR) werden in der verfügbaren Literatur extrem unterschiedliche Zahlen angegeben (zwischen 0,05% und 1,0%). Die daraus errechnete „**Number Needed to Screen**“ (NNS)¹⁵ drückt aus, wieviele Frauen gescreent werden müssen, um einen Todesfall durch Brustkrebs zu verhindern. Die NNS liegt nach diesen Zahlen zwischen 111 bis 143¹⁵ und 2.000¹⁷.*
- Jedes Mamma-Screeningprogramm führt zu einer gewissen Anzahl von **Überdiagnosen**, d.h. zu Detektionen von Tumoren, die nie klinisch manifest geworden wären.
- Jede Überdiagnose führt zu einer **Übertherapie**.
- In der verfügbaren Literatur werden für die **Überdiagnosen** Zahlen mit einer Schwankungsbreite zwischen 1 und 30% der im Screening diagnostizierten Brustkrebsfälle angegeben. Derzeit kann nicht eindeutig beurteilt werden, welche Zahlen die Realität am besten abbilden.²⁰

* Die massive Diskrepanz bei diesen Zahlen ist zum Teil daraus zu erklären, dass sie von einer Reihe von Faktoren abhängt: vom Alter bei Screeningbeginn (je jünger, desto niedriger die ARR), von der Dauer und Regelmäßigkeit des Screenings und der Länge der Nachbeobachtungszeit. Zudem ist die Methodik der Studien sehr unterschiedlich. Die ARR sollte grundsätzlich nur aus randomisierten Studien abgeleitet werden. Solche stehen aber aus den letzten 20 Jahren nicht zur Verfügung, weshalb z.B. Euroscreen Beobachtungsstudien herangezogen werden, die als anfälliger für eine Überschätzung des Nutzens gelten. Zudem können die neueren Beobachtungsstudien den Effekt der erheblich verbesserten therapeutischen Möglichkeiten vom Screeningeffekt nicht trennen. Beral et al.¹⁷ geben in ihrer Übersicht für das Screeningprogramm in England¹⁸ eine NNS von 400 an. Das heißt, 400 Frauen im Alter zwischen 50 und 70 müssen 10 Jahre lang regelmäßig am Screeningprogramm teilnehmen, damit ein Brustkrebstodesfall verhindert wird. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 29 Jahren im Swedish Two-County trial liegt nach Tabar et al.¹⁹ die NNS bei 519. Das heißt, 519 Frauen im Alter zwischen 40 und 74 müssen 7 Jahre lang regelmäßig am Screeningprogramm teilnehmen, damit ein Brustkrebstodesfall verhindert wird. Die Unsicherheit des wahren Wertes ist hoch, erkennbar an einem weiten Konfidenzintervall (CI 95%: 336–1144).

Nutzen und Schaden von Brustkrebs-Screeningprogrammen

Reduktion der Brustkrebs-Mortalität

Als zentraler Nutzen des Mamma-Screenings gilt die Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität. Da diese Angabe stark von der verlässlichen Feststellung der Todesursache abhängt, unterliegt sie in einzelnen Ländern und Studien großen Schwankungen.

Wie groß der Nutzen von Brustkrebs-Früherkennungsprogrammen ist, wird international kontrovers diskutiert. Die systematischen Reviews, die ausschließlich RCTs berücksichtigen, gehen davon aus, dass durch ein Massen-Screening die Sterblichkeit an Brustkrebs um rund 15 bis 20% reduziert werden kann.

Die EBM Experten der Medizinischen Universität Graz haben dazu folgende Zahlen (jeweils für eine Teilnahme am Screening über 10 Jahre) errechnet:²¹

- Von 1.000 Frauen im Alter zwischen 40 bis 49 werden ohne Teilnahme am Mamma-Screening 5 Frauen an Brustkrebs versterben, mit der Teilnahme am Screening sind es 4 Frauen.
- In der Altersgruppe der 50 bis 59-Jährigen werden ohne Screening 7 Frauen an Brustkrebs versterben und mit Screening 6.
- Bei den 60 bis 69-Jährigen versterben ohne Screening 12 Frauen an Brustkrebs und mit Screening 8.
- Für die Gruppe der 70 bis 74-Jährigen sind die Studienergebnisse unsicher. Es gibt allerdings Hinweise, dass auch in dieser Altersgruppe mit einer Reduktion der Brustkrebs-Todesfälle gerechnet werden kann.

Die Autoren der Euroscreen-Studie²² kommen zu der Einschätzung, dass die relative Brustkrebsmortalität um 38 bis 48% der tatsächlich gescreeenten Frauen reduziert werden kann. Bei der Euroscreen-Studie handelt es sich um eine neuere Übersichtsarbeit, die Beobachtungsstudien einbezieht. Wie bereits weiter oben ausgeführt, haben diese einen niedrigeren Evidenzgrad und tendieren dazu Effekte zu überschätzen. Eine abschließende Bewertung nach EbM-Kriterien ist daher weiterhin nicht möglich. Grundsätzlich stellt sich die Frage, in welchem Ausmaß der in vielen Ländern beobachtete Rückgang der Brustkrebsmortalität²³ auf das Screening zurückzuführen ist. Es gibt Hinweise darauf, dass auch die Fortschritte in der adjuvanten Krebstherapie einen wesentlichen Beitrag dazu geleistet haben²⁴. Über den Rückgang der Gesamtmortalität kann keine gesicherte Aussage gemacht werden.

Weniger „aggressive“ Therapien

Es erscheint sinnvoll, bei der Nutzenbewertung neben der Mortalität auch andere Faktoren – wie Therapiealternativen und Lebensqualität – zu berücksichtigen. Der in manchen Studien festgestellte Rückgang der Anzahl von Tumoren in fortgeschrittenen Stadien macht eine Therapiereduktion möglich.²⁵

So ist bei einer im früheren Krebsstadium gestellten Diagnose unter Umständen eine weniger „aggressive“ therapeutische Strategie ausreichend. In einem früheren Stadium gefundene, nicht invasive und kleinere invasive Karzinome können eher brusterhaltend operiert werden. Auch eine Chemotherapie kann den Patientinnen oft erspart bleiben.

Der Cochrane Review²⁶ weist allerdings darauf hin, dass durch das Screening die Gesamtzahl der Eingriffe zunimmt. Darin sind auch Überdiagnosen enthalten.

Eine Erhöhung der Mastektomierate ist nicht zuletzt auf den immer häufigeren Einsatz der Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie im präoperativen Work-up des histologisch verifizierten Mammakarzinoms zurückzuführen. Derzeit besteht jedoch für diese Maßnahme keine gesicherte Evidenz.²⁷

Überdiagnosen und Übertherapien

In aktuellen Publikationen²⁸ wird vor allem das Problem der Überdiagnosen thematisiert. Es wird wegen seiner schwerwiegenden Folgen als wesentlichster Nachteil von Brustkrebs-Screenings angesehen.

Unter Überdiagnosen versteht man, dass manche Karzinome, die beim Screening entdeckt und in der Folge behandelt werden, ohne Früherkennung nie klinisch manifest geworden wären. Dabei kann es sich sowohl um nicht invasive (siehe Kasten DCIS) als auch invasive Karzinome handeln. Der Grund dafür ist, dass manche Tumoren nur sehr langsam wachsen oder sogar stagnieren.

CAVE:

In der Diskussion werden Überdiagnosen häufig mit den so genannten „falsch-positiven“ Befunden verwechselt, obwohl es sich dabei um unterschiedliche Phänomene handelt.

Ob ein konkretes Karzinom wachsen und während der Lebenszeit einer Frau klinisch relevant werden wird, ist mit dem aktuellen Wissensstand nicht vorhersehbar. Daher werden derzeit alle Tumore (auch DCIS) behandelt. Eine Objektivierung ist schwer möglich, da dies bedeuten würde, in einer Kontrollgruppe mammographisch gefundene Tumoren nicht zu behandeln, sondern „nur“ zu beobachten. In Großbritannien läuft seit einigen Jahren das „Sloane Project“²⁹

zur Erforschung der Grundlagen und Behandlungsoptionen des DCIS.

Screening-Experten sehen Überdiagnosen als ernstzunehmenden Schaden von Screening-Programmen an. Das Ausmaß kann derzeit allerdings nur geschätzt werden. In der Literatur werden für die Überdiagnosen Zahlen mit einer Schwankungsbreite von 1 bis 30% der im Screening diagnostizierten Brustkrebsfälle angegeben. Das EBM Review Center der Medizinischen Universität Graz stellt fest, dass derzeit nicht entschieden werden kann, welche Zahlen die Realität am besten abbilden.³²

Pro 1.000 Frauen im Alter zwischen 40 und 74 treten innerhalb von 10 Jahren (5 Screening-Runden) 1 bis 9 Überdiagnosen/Überbehandlungen auf. In 20 Jahren (10 Screening-Runden) sind es zwischen 1 und 18.

Schwierigkeiten bei der Quantifizierung von Überdiagnosen

Es besteht kein Zweifel daran, dass Screening-Programme Überdiagnosen mit sich bringen. Ihre Erfassung und Quantifizierung ist jedoch sehr schwierig. Das erklärt auch, warum die Schätzungen der Überdiagnosen in den einzelnen Studien stark voneinander abweichen.

Prospektive Studien zu dieser Frage sind ethisch problematisch. Es werden zwar immer wieder klinisch unauffällige Tumore autoptisch gefunden, eine verlässliche Quantifizierung lassen diese Zufallsbefunde aber nicht zu.³³

Es ist allerdings möglich, nach der Einführung eines Screening-Programms den Anstieg der Inzidenz zu messen. Diese müsste – gäbe es keine Überdiagnosen – nach einigen Jahren wieder auf die Ausgangsbasis vor dem Screening zurückgehen. Das tut sie jedoch in keinem der untersuchten Länder, was darauf schließen

lässt, dass Tumore gefunden werden, die ohne Screening unentdeckt geblieben wären. Diese Methode ist allerdings von vielen Unsicherheiten begleitet, wie etwa von der Nachbeobachtungszeit nach Ende des Screenings, von Veränderungen in der Lebenserwartung, der Todesursachenstatistik oder der Einberechnung eines möglichen Anstiegs der Inzidenz als Folge der hormonellen Ersatztherapien („HRT-Gipfel“) der vergangenen Jahre.

Eine weitere Methode ist der Vergleich zwischen Regionen mit und ohne Screening. Das wiederum muss unter kontrollierten Bedingungen erfolgen, um „graues Screening“ und eine Abschlussmammographie der Kontrollgruppe hintanzuhalten, da diese das Ergebnis verfälschen (weil sie ja ebenfalls zu Überdiagnosen führen). Diese Bedingungen erfüllen die meisten Studien nicht.

Exkurs: Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Bei 15 – 25% aller im Screening diagnostizierten Tumore handelt es sich um ein „Duktales Carcinoma in situ“ (DCIS).³⁰ Es ist dies eine Proliferation von Epithelzellen des Milchgangsystems mit allen Kennzeichen der Malignität ohne Überschreitung der Basalmembran. Dadurch fehlt der Anschluss an Lymph- und Blutgefäße und damit die Möglichkeit der Metastasierung. Über die Wahrscheinlichkeit einer Progression gibt es keine verlässlichen Aussagen. Sie wird unter anderem vom Alter der Frau und ihrer Lebenserwartung abhängen. Die Invasionsfähigkeit ist im Einzelfall nicht vorhersehbar, es ist allerdings davon auszugehen, dass undifferenzierte Formen (Grading 3) ein höheres Risiko

haben. Die Entfernung eines DCIS ist eine wirksame Therapie, um die Entwicklung zu einem invasiven Karzinom zu verhindern. Eine Chemotherapie ist nicht erforderlich. Die brusterhaltende Operation mit nachfolgender Radiotherapie ist als Therapie ausreichend, Rezidive sind möglich. Ein derzeit nicht quantifizierbarer Teil unbehandelter DCIS dürfte sich nicht zu invasiven Karzinomen weiterentwickeln und damit auch nicht klinisch relevant werden. Laut Yen et al³¹ ergibt sich (aus Zahlen der schwedischen Two County Study und Screening Programmen aus UK, Niederlande, Südaustralien und New York), eine Rate von 50 bis 80% der DCIS Läsionen, die ohne Behandlung progredient sind, bzw. umgekehrt 20 bis 50% nicht progredienter Läsionen („Überdiagnosen“).

Angst und Stress durch „falsch-positive“ Befunde

Im Rahmen von Screenings gibt es abklärungsbedürftige Befunde, die sich in der darauf folgenden (invasiven oder nicht-invasiven) Abklärung als benigne klassifizieren lassen („falsch-positive“ Befunde).

Für die betroffenen Frauen kann die Zeit bis zur Entwarnung mit Stress und Angst verbunden sein. Es bedeutet auch, dass zusätzliche (im Nachhinein als „unnötig“ klassifizierte) Untersuchungen bis hin zu Gewebeentnahmen durchgeführt werden.

Wie hoch der Anteil der „falsch-positiven“ Befunde ist, wird in den Studien sehr unterschiedlich bewertet und hängt unter anderem davon ab, ob das konkrete Screeningprogramm auf eine hohe Sensitivität oder hohe Spezifität ausgelegt ist.

Die EBM-Experten der Medizinischen Universität Graz schätzen, dass in Österreich von 1.000 Frauen, die sich im Alter von 50 Jahren dazu entschließen am Brustkrebs-Screening teilzunehmen, und regelmäßig alle 2 Jahre über 20 Jahre eine Mammographie durchführen lassen, 300 Frauen einen abklärungswürdigen Befund erhalten werden, ohne tatsächlich an Brustkrebs erkrankt zu sein.

Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate)

Dabei handelt es sich um den prozentualen Anteil der Frauen mit Brustkrebs, bei denen die Mammographie richtigerweise positiv ausfällt. Dieser variiert nach dem Alter und vor allem der Brustdichte und beträgt beim organisierten Mamma-Screening durchschnittlich etwa 90%. Das heißt, von 100 Frauen mit Brustkrebs werden ca. 90 in der Mammographie richtig als positiv erkannt. Bei 10 von 100 Frauen mit Brustkrebs ist die Mammographie jedoch fälschlicherweise negativ³⁴

Spezifität (Richtig-Negativ-Rate)

Die Spezifität bezeichnet den prozentualen Anteil der Frauen ohne Brustkrebs, bei denen die Mammographie richtigerweise negativ ausfällt. Sie beträgt beim Mamma-Screening je nach Autor³⁵ 92 bis 98%. Das heißt, von 100 Frauen ohne Brustkrebs werden 92 bis 98 richtig als negativ erkannt. Bei 2 bis 8 von 100 Frauen ohne Brustkrebs ist die Mammographie jedoch fälschlicherweise positiv.³⁶

ANMERKUNG: Die Implementierung der zusätzlichen Ultraschalluntersuchung bei dichter Brust im österreichischen Brustkrebs-Früherkennungsprogramm wird zu einer höheren Sensitivität und damit auch zu einer Erhöhung der Detektionsraten führen. Damit werden eine verminderte Spezifität und eine erhöhte Rate an falsch positiven Befunden einhergehen.

„Falsch-negative“ Befunde und Intervallkarzinome

Dieser Parameter umfasst alle Brustkrebsdiagnosen von Screening-Teilnehmerinnen, die im Screening **nicht** entdeckt wurden. Dazu zählen einerseits jene Fällen, in denen bei der Früherkennungsuntersuchung ein bereits existenter Tumor nicht detektiert wurde („falsch-negativer Befund“). Andererseits können aggressive Karzinome im Intervall zwischen zwei Früherkennungsuntersuchungen klinisch auffällig werden („Intervallkarzinome“).

Bei Teilnahme am Screening kann eine nicht erkannte Läsion (falsch negativ) bei aggressivem Wachstum als Intervallkarzinom manifest werden oder bei der nächsten Screening-Runde im subklinischen Stadium entdeckt werden. Bei Nichtteilnahme am Screening würde ein Tumor erst bei Tastbarkeit entdeckt werden. In welchem Stadium sich das Karzinom dann befindet, hängt von der Größe der Brust und der Lage des Tumors ab.

Keinesfalls sollten sich Frauen in falscher Sicherheit wiegen. Sie sollten im Aufklärungsgespräch explizit über die möglichen Anzeichen einer Brustkrebserkrankung informiert werden und bei einem Verdacht rasch einen Arzt aufsuchen und sich nicht auf das Ergebnis einer (auch rezenter) Mammographie verlassen.

Strahlenbelastung

Das Risiko für die Induktion eines Mammakarzinoms durch die Strahlenbelastung bei der Mammografie hängt von einer Reihe von Faktoren ab: in erster Linie natürlich von der abgegebenen Strahlendosis, aber auch vom Gewebealter, der Zahl der Screeningrunden und den Screeningintervallen.

Eine rezente Studie der norwegischen Strahlenschutzbehörde³⁷ schließt aus Modellrechnungen auf einen strahleninduzierten Brustkrebstod pro

100.000 Frauen zwischen 50 und 69 Jahren (Follow up bis 85 bzw. 105 Jahren, Screeningintervall 2 Jahre), eine etwas ältere Studie³⁸ an jüngeren Frauen (40 – 74 Jahre, 2-jährige Intervalle) sagt 3,7 zusätzliche Todesfälle pro 100.000 Frauen an Brustkrebs infolge der Strahlenbelastung durch Mammographie voraus.

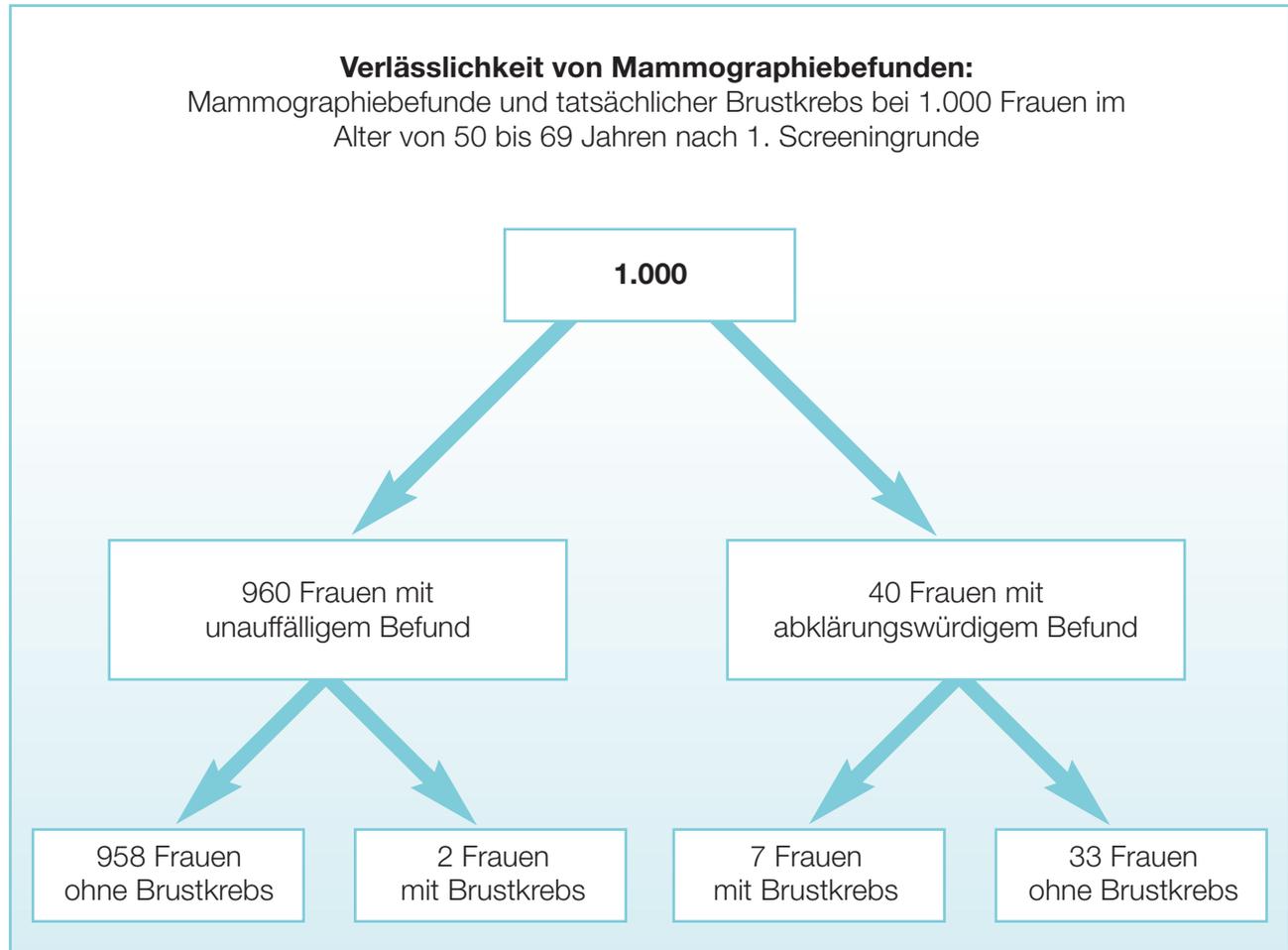
In beiden Fällen liegt die Zahl der strahleninduzierten Brustkrebsfälle deutlich unter den Berechnungen für die Zahl der durch Mammographie verhinderten Todesfälle.

Wie zuverlässig ist das Mammographie-Screening?

Die Mammographie ist derzeit die verlässlichste Methode zur Früherkennung von Brustkrebs. Sie ist jedoch – wie jede diagnostische Methode auch – mit einer gewissen Unsicherheit behaftet.

Die EBM Experten der Medizinischen Universität Graz geben dazu folgende Zahlen an³⁹:

- Von 1.000 Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren, die einmalig eine Mammographie durchführen lassen, erhalten 40 Frauen einen abklärungswürdigen Befund.
- Von 1.000 Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren, die einmalig eine Mammographie durchführen lassen, erhalten 960 Frauen einen unauffälligen Befund.
- 33 der 40 (von 1.000) Frauen mit positivem Befund sind trotz des positiven Befundes **nicht** an Brustkrebs erkrankt.
- 2 von 1.000 Frauen erkranken in der Zeit bis zum nächsten geplanten Screening an Brustkrebs, obwohl ihr Mammographiebefund normal war.



Wie Hausärzte Frauen bei ihren Entscheidungen unterstützen können

Die Diagnose Brustkrebs ist ein Schock, zunächst unabhängig vom Stadium und der Prognose der Erkrankung. Sie erfolgt oft nicht aufgrund von Beschwerden, sondern im Rahmen des Screenings zumeist bei Frauen, die sich gesund fühlen und nicht mit einem positiven Befund rechnen. Die Diagnose kommt für sie überfallsartig.

Auf diese Situation sollte der Arzt die Frau – vor dem Screening – vorbereiten. Sie soll je nach ihren Wertvorstellungen und ihrer Lebenseinstellung entscheiden können, ob sie die Möglichkeit zur Brustkrebsfrüherkennung in Anspruch nehmen möchte, oder nicht. Ärzte sollten ihre Patientinnen aktiv auf das Thema ansprechen. Es gilt herauszufinden, ob die einzelne Frau mehr über die Vor- und Nachteile des Screenings wissen oder sich bei dieser Frage weniger involvieren möchte.⁴⁰

Eine rezente Studie⁴¹ zeigt, dass für viele Frauen die Information über das Auftreten von Überdiagnosen beim Brustkrebs-Screening neu ist. Sie reagieren darauf in unterschiedlicher Weise. Dies ist auch abhängig davon, wie hoch die ihnen genannte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Überdiagnosen ist.

Die Informationen über das Screening sollten individuell auf den Wissensstand und die Vorerfahrungen der einzelnen Frau abgestimmt werden. Das kann mit Hilfe von Bildern und anschaulichen Zahlenbeispielen erfolgen oder in eigenen Worten. Das sollte der Kommunikationskompetenz des beratenden Arztes überlassen sein. Verständliche Patientinformationen werden im Rahmen des Brustkrebs-Früherkennungsprogrammes zur Verfügung stehen (anzufordern auch unter www.frueh-erkennen.at).

Aufklärung von Hochrisiko-Patientinnen

Etwa fünf bis zehn Prozent aller Brustkrebsfälle sind die Folge einer genetischen Veränderung (Mutation) der Gene BRCA1 und BRCA2 (Breast Cancer Genes 1 und 2). Ein Gentest wird dann empfohlen und von der Krankenkasse bezahlt, wenn in der Familie der Mutter oder des Vaters mindestens eines dieser Kriterien erfüllt ist:

- 2 Brustkrebsfälle vor dem 50. Lebensjahr,
- 3 Brustkrebsfälle vor dem 60. Lebensjahr,
- 1 Brustkrebsfall vor dem 35. Lebensjahr,
- 1 Brustkrebsfall vor dem 50. Lebensjahr und 1 Fall von Eierstockkrebs jeglichen Alters,
- 2 Eierstockkrebsfälle jeglichen Alters,
- Männlicher und weiblicher Brustkrebs in der Familie.

Frauen mit nachgewiesenen BRCA-Genmutationen werden in einem eigenen Programm mit Beratungsstellen in ganz Österreich betreut. Mehr Information finden Sie unter www.brustgenberatung.at

Letztendlich ist es die Frau, die mit ihrer Entscheidung und deren Auswirkungen leben muss.



Was denken Frauen über das Brustkrebs-Screening?

Jede Frau ist anders.
Auch ihre Einstellungen zum
Mamma-Screening können sehr
unterschiedlich sein. Dazu einige
Zitate aus ausgewählter Literatur:⁴²

„The greatest benefit is learning you
don't have cancer.“

„It makes you really happy when you
get that piece of paper that says you
don't have anything.“

„Better to be safe than sorry.“

„I feel a bit hesitant about too much
check-ups. I think it sometimes
can raise so much worry.“

„Personally I am of the opinion that
you shouldn't cross your bridges
until you come to them.“

„If it's the case that you don't feel
anything from it, then you should let
sleeping dogs lie.“



Das österreichische Brustkrebs-Früherkennungsprogramm

In Österreich wird derzeit ein systematisches Brustkrebs-Screening eingeführt. Vorgesehen ist, dass alle Frauen zwischen 45 und 69 Jahren alle zwei Jahre eine persönliche Einladung zur Mammographie erhalten. Damit können sie direkt (ohne Überweisung) zur Untersuchung gehen. Die Frauen können beim Radiologen einen Arzt ihres Vertrauens (Hausarzt oder Gynäkologe) angeben, der dann über die Durchführung der Mammographie informiert wird. Den Befund erhalten allerdings nur die Frauen.

Ein Ziel des Einladungsscreenings ist es, auch jene Frauen zu erreichen, die bisher keine oder wenig Information über die Möglichkeiten der Brustkrebs-Früherkennung erhalten haben.

Frauen zwischen 40 und 44 und zwischen 70 und 74 Jahren können auf eigenen Wunsch teilnehmen und bei der Telefon-Serviceline eine Einladung anfordern.

Das organisierte Brustkrebscreening ist qualitätsgesichert. Es definiert (in Anlehnung an europäische Guidelines) sowohl Anforderungen an die apparative Ausstattung als auch an die Schulung aller beteiligten Berufsgruppen.

Jedes Röntgenbild wird von zwei Radiologen nach dem „Vier-Augen-Prinzip“ unabhängig voneinander beurteilt.

Eine durchgehende Dokumentation der Diagnosekette und regelmäßiges Feedback über die Befundqualität an die Radiologen sind vorgesehen.

Mehr Informationen über das neue Programm erhalten Sie und Ihre Patientinnen unter www.frueh-erkennen.at und bei der kostenlosen Telefon-Serviceline 0800 500 181

Ablauf des österreichischen Brustkrebs-Früherkennungsprogramms



Quellenangaben

¹ Statistik Austria; Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich. Wien 2012; S 55 ff.

² Statistik Austria; Krebserkrankungen – Brust. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html

³ Gartlehner 2012; modifiziert nach Wegwarth et al. *Ann Intern Med* 2012; 156: 340-349

⁴ vgl. EBM-Review Center, Medizinische Universität Graz; Mammographie basierte Brustkrebsfrüherkennung - Kennzahlen für eine informierte Entscheidung. 08/2013. www.frueh-erkennen.at/Fachinformationen.html

⁵ Gøtzsche PC, Jorgensen KJ; Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD001877.

⁶ Gøtzsche PC; Relation between breast cancer mortality and screening effectiveness: systematic review of the mammography trials. *Dan Med Bull* 2011; 58(3): A4246.

⁷ Fitzpatrick-Lewis D, N. H, Ciliska D, Peirson P, Gauld M, Liu YY; Breast Cancer Screening. Hamilton, Ontario, Canada: McMaster University, Canadian Task Force; 2011. <http://canadiantaskforce.ca/wpcontent/uploads/2012/09/Systematicreview.pdf>

⁸ Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Dickinson J, Singh H, Lewin G et al; Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ* 2011; 183(17): 1991-2001.

⁹ Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan B, Nygren P et al; Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the US Preventive Services Task Force (No. 74). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36392/pdf/TOC.pdf>

¹⁰ Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L; Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151(10): 727-737, W237-742.

¹¹ Magnus MC, Ping M, Shen MM, Bourgeois J, Magnus JH; Effectiveness of mammography screening in reducing breast cancer mortality in women aged 39-49 years: a metaanalysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2011; 20(6): 845-852.

¹² The Independent UK Panel on Breast Cancer Screening; The Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: An Independent Review. UK: Cancer Research UK and Department of Health (England); 2012. http://www.cancerresearchuk.org/prod_consump/groups/cr_common/@nre/@pol/documents/generalcontent/breast-screening-report.pdf

¹³ Paci, E. et al; EUROSCREEN Working Group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen* 2012; 19 Suppl 1: 5 -13.

¹⁴ vgl. EBM-Review Center, Medizinische Universität Graz; Mammographie basierte Brustkrebsfrüherkennung - Kennzahlen für eine informierte Entscheidung. 08/2013. www.frueh-erkennen.at/Fachinformationen.html

¹⁵ Paci, E. et al; EUROSCREEN Working Group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen* 2012; 19 Suppl 1: 5 -13

¹⁶ Gøtzsche PC, Jorgensen KJ; Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD001877.

¹⁷ Beral et al; The number of women who would need to be screened regularly by mammography to prevent one death from breast cancer. *J Med Screen* 2011;18:210-212 DOI: 10.1258/jms.2011.011134

¹⁸ Advisory Committee on Breast Cancer Screening. Screening for breast cancer in England: past and future. *J Med Screen* 2006;13:59-61. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp61.html>

¹⁹ Swedish Two-County Trial: Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality during 3 Decades *Radiology*: Volume 260: Number 3—September 2011

- ²⁰ EBM-Review Center, Medizinische Universität Graz; Mammographie basierte Brustkrebsfrüherkennung - Kennzahlen für eine informierte Entscheidung. 08/2013. www.frueh-erkennen.at/Fachinformationen.html
- ²¹ EBM-Review Center, Medizinische Universität Graz; Mammographie basierte Brustkrebsfrüherkennung - Kennzahlen für eine informierte Entscheidung. 08/2013. www.frueh-erkennen.at/Fachinformationen.html
- ²² Broeders M, Moss S, Nyström L, Njor S, Jonsson H, Paap E, Massat N, Duffy S, Lynge E, Paci E; EUROSCREEN Working Group. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen*. 2012;19 Suppl 1:14-25
- ²³ Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ; Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*. 2011 Jul 28;343:d4411
- ²⁴ Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habbema JD, Feuer EJ; Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 27;353(17):1784-92
- ²⁵ 2013 Foca F, Mancini S, Bucchi L, Puliti D, Zappa M, Naldoni C, Falcini F, Gambino ML, Piffer S, Sanoja Gonzalez ME, Stracci F, Zorzi M, Paci E; IMPACT Working Group. Decreasing incidence of late-stage breast cancer after the introduction of organized mammography screening in Italy. *Cancer*. 2013 Jun 1;119(11):2022-8
- ²⁶ Gøtzsche PC, Jorgensen KJ; Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD001877.
- ²⁷ Goldhirsch A et al; Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology Advance Access published August 4, 2013*.
- ²⁸ vgl. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *The Lancet*, Published Online October 30, 2012.
- ²⁹ The Sloane Project; UK prospective audit of screen detected non-invasive carcinomas and atypical hyperplasias of the breast. www.sloaneproject.co.uk
- ³⁰ Erbas B et al; The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Breast Cancer Research* (2006) 97: 135-144
- ³¹ Yen et al; Quantifying the potential problem of over-diagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. *Eur J Cancer*. 2003 Aug;39(12):1746-54.
- ³² EBM-Review Center, Medizinische Universität Graz; Mammographie basierte Brustkrebsfrüherkennung - Kennzahlen für eine informierte Entscheidung. 08/2013. <http://www.frueh-erkennen.at/Fachinformationen.html>
- ³³ vg. Erbas B, Provencano E, Armes J, Gertig D; The Natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 May;97(2):135.
- ³⁴ Hofvind S, Geller BM, Skelly J, Vacek PM; Sensitivity and specificity of mammographic screening as practised in Vermont and Norway. *Br J Radiol*. 2012 Dec;85(1020):e1226-32.
- ³⁵ Hofvind S, Geller BM, Skelly J, Vacek PM; Sensitivity and specificity of mammographic screening as practised in Vermont and Norway. *Br J Radiol*. 2012 Dec;85(1020):e1226-32.
- ³⁶ Zahlen nach: Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V; Likelihood ratios for modern screening mammography. Risk of breast cancer based on age and mammographic interpretation. *JAMA*. 1996 Jul 3;276(1):39-43.
- ³⁷ Hauge IH, Pedersen K, Olerud HM, Hole EO, Hofvind S. The risk of radiation-induced breast cancers due to biennial mammographic screening in women aged 50-69 years is minimal. *Acta Radiol*. 2013 Dec 5. [Epub ahead of print]

³⁸ de Gelder R, Draisma G, Heijnsdijk EA, de Koning HJ; Population-based mammography screening below age 50: balancing radiation-induced vs prevented breast cancer deaths. *Br J Cancer*. 2011 Mar 29;104(7):1214-20. doi: 10.1038/bjc.2011.67. Epub 2011 Mar 1.

³⁹ EBM-Review Center, Medizinische Universität Graz; Mammographie basierte Brustkrebsfrüherkennung - Kennzahlen für eine informierte Entscheidung. 08/2013. <http://www.frueh-erkennen.at/Fachinformationen.html>

⁴⁰ Hersch J et al; How do we achieve informed choice for women considering breast screening? *Preventive Medicine*; 53 (2011) 144-146.

⁴¹ Hersch J et al; Women's views on overdiagnosis in breast cancer screening: a qualitative study. *BMJ* 2013;346:f158; doi: 10.1136/bmj.f158 (published 23 January 2013)

⁴² Hersch J et al; Women's views on overdiagnosis in breast cancer screening: a qualitative study. *BMJ* 2013;346:f158; doi: 10.1136/bmj.f158 (published 23 January 2013)



Mehr Informationen über das neue Brustkrebs-Früherkennungsprogramm erhalten Sie und Ihre Patientinnen unter www.frueh-erkennen.at und bei der kostenlosen Telefon-Serviceline 0800 500 181